

201105004A

厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

EHEC/O111 食中毒事例における疫学・細菌学・
臨床的研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

平成24年3月

研究代表者

佐多 徹太郎

(富山県衛生研究所)

厚生労働科学研究費補助金
厚生労働科学特別研究事業

EHEC/O111 食中毒事例における疫学・細菌学・
臨床的研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

平成24年3月

研究代表者

佐多 徹太郎

(富山県衛生研究所)

厚生労働科学特別研究事業
「EHEC/O111 食中毒事例における疫学・細菌学・臨床的研究」班
班員名簿

氏名	所属	職名
佐多 徹太郎	富山県衛生研究所	所長
黒澤 豊	富山県高岡厚生センター	所長
岡部 信彦	国立感染症研究所・感染症情報センター	センター長
綿引 正則	富山県衛生研究所	主幹研究員
大西 真	国立感染症研究所・細菌第一部	部長
関塚 剛史	国立感染症研究所・ 病原体ゲノム解析研究センター第三室	主任研究員
宮脇 利男	富山大学大学院医学薬学研究部	教授

研究協力者

愛場 信康	社会保険高岡病院	高間 俊夫	今立中央病院
東 滋	厚生連高岡病院	高林 大輔	済生会高岡病院
飯田 博行	富山県立中央病院	竹内 智子	富山県高岡厚生センター氷見支所
飯沼 由嗣	金沢医科大学	竹内史比古	国立感染症研究所
五十嵐 登	富山県立中央病院	多田 有希	国立感染症研究所
石畝 史	福井県衛生環境研究センター	田中 朋美	富山大学附属病院
石田 陽一	富山市民病院	谷口 清州	国立感染症研究所
泉谷 秀昌	国立感染症研究所	谷口 巧	金沢大学附属病院
磯部 順子	富山県衛生研究所	谷口 義弘	福井赤十字病院
伊藤 博行	高岡市民病院	種市 尋宙	富山大学附属病院
伊藤 実香	富山大学附属病院	津田 博	津田産婦人科医院
稲邑 克久	市立砺波総合病院	寺崎 禎一	済生会高岡病院
居軒 和也	淀川キリスト教病院	寺嶋 淳	国立感染症研究所
伊豫田 淳	国立感染症研究所	道具 伸浩	富山大学附属病院
太田 邦雄	金沢大学附属病院	供田 文宏	富山大学附属病院
岡田 和彦	富山赤十字病院	豊澤 隆弘	横浜市保健所
奥寺 敬	富山大学附属病院	中川 裕康	富山市民病院
奥村 彰久	順天堂大学医学部附属順天堂医院	中島 一敏	国立感染症研究所
小倉 一将	福井赤十字病院	中島 典子	国立感染症研究所
加賀谷尚史	金沢大学附属病院	中村 雅彦	富山県立中央病院
垣内 孝子	富山県砺波厚生センター	長瀬 博文	富山県砺波厚生センター小矢部支所
鍵谷 聡志	富山大学附属病院	永田 典代	国立感染症研究所
金谷 潤一	富山県衛生研究所	中山 祐子	金沢大学附属病院
金 辰彦	済生会高岡病院	西田 尚樹	富山大学医学部
金兼 弘和	富山大学附属病院	西田 直徳	富山大学附属病院
金子 周一	金沢大学附属病院	野坂 俊介	国立成育医療研究センター
金田 尚	富山市民病院	野村 恵子	富山大学附属病院
亀山 元信	仙台市立病院	濱島 丈	富山大学医学部
亀山 礼子	富山赤十字病院	原田 雅史	徳島大学病院
彼谷 裕康	富山県立中央病院	原田美江子	板橋区保健所
河相 寛	真生会富山病院	日谷 明裕	聖隷横浜病院
河合 博志	市立砺波総合病院	平出 聡	聖隷横浜病院
川上 慶子	石川県保健環境センター	平田 昌義	高岡市民病院
川端 雅彦	富山県立中央病院	平名 浩史	真生会富山病院
菊池 達也	仙台市立病院	廣田 幸次郎	厚生連高岡病院
北川 清樹	金沢大学附属病院	藤井 俊樹	厚生連高岡病院
木全 恵子	富山県衛生研究所	藤田 修平	富山県立中央病院
工藤由起子	国立医薬品食品衛生研究所	堀元 栄詞	富山県衛生研究所
倉園 久生	帯広畜産大学	又野 禎也	市立砺波総合病院
黒田 文人	金沢大学附属病院	松倉 裕喜	済生会富山病院
黒田 誠	国立感染症研究所	三崎 貴子	国立感染症研究所
小池 勤	富山大学附属病院	三澤 広貴	高岡市民病院
小西 道雄	市立砺波総合病院	水口 雅	東京大学大学院
小西 良子	国立医薬品食品衛生研究所	水野 秀城	富山市民病院
斎藤 滋	富山大学附属病院	三戸部治郎	国立感染症研究所
斎藤 人志	氷見市民病院	宮 一志	富山大学附属病院
坂本 洋	藤沢市保健所	宮崎 治	国立成育医療研究センター
笹島 仁	富山県中部厚生センター	宮下 裕文	福井県福井保健所
笹原 正清	富山大学医学部	宮本真由美	富山大学附属病院
佐藤 幸浩	かみいち総合病院	村上 純	富山大学附属病院
佐藤 由子	国立感染症研究所	柳楽真佐実	国立感染症研究所
塩崎 有宏	富山大学附属病院	谷内江昭宏	金沢大学附属病院
嶋 智子	富山県衛生研究所	八幡裕一郎	国立感染症研究所
嶋尾 綾子	富山大学附属病院	山田三紀子	横浜市衛生研究所
島多 勝夫	射水市民病院	山端 潤也	富山県立中央病院
清水 正樹	金沢大学附属病院	横井 靖二	福井大学医学部附属病院
菅田 敏明	福井県済生会病院	米山 宏	南砺市民病院
杉森 順二	福井総合病院	六車 崇	成育医療研究センター
杉山 敏郎	富山大学附属病院	若杉 雅浩	富山大学附属病院
高田加壽代	北陸中央病院	渡邊 珠代	富山大学附属病院
高田 裕之	富山赤十字病院	和田 隆志	金沢大学附属病院
高梨 潤一	亀田メディカルセンター		
高橋 洋一	富山市保健所		

※ほか、病院等の事務担当者にも御協力いただきました。

目 次

I. 「EHEC/O111 食中毒事例における疫学・細菌学・臨床的研究」 総括研究報告書 佐多 徹太郎 (研究代表者)	1
II. 分担研究報告書・協力研究報告書	
1. 疫学調査研究 小括 (黒澤)	9
1) 黒澤 豊 「軽症例を含めた食中毒事例の解析」	11
2) 岡部 信彦 「腸管出血性大腸菌感染症 O111 によるアウト ブレイクの全体像と感染源および感染リスクの検討」	83
3) 岡部 信彦 「EHEC/O111 食中毒事例における重症化の早期 検知に関する研究」	95
2. 細菌学調査研究 小括 (綿引)	
1) 綿引 正則 「検体からの細菌分離と細菌学的性状解析」	113
2) 小西 良子 「分離株の病原特異性解明のための集団遺伝学的 統計解析」	133
3) 磯部 順子 「血清中の抗大腸菌 LPS 抗体価」	141
4) 大西 真 「細菌の分子生物学的性状解析, 既知病原因子の 同定および細菌学的性状解析」	147
5) 関塚 剛史 「ゲノム解析による系統解析と病原性因子の探索」	153
3. 臨床検査研究	
1) 石田 陽一 「重症例の概括と成人例の臨床像の解析」	165
2) 宮脇 利男 「小児例における臨床像の解析」	169
3) 清水 正樹 「O111 感染とサイトカインプロファイル動態」	173
4) 田中 朋美 「EHEC 脳症: 画像カンファレンス報告」	175
5) 西田 尚樹 「O111 感染後死亡剖検例の検討」	179
III. 研究成果に関する刊行一覧表	183
(学会発表等も含む)	
IV. 資料	187
1) 研究班会議等のプログラム	
2) 発表パワーポイントファイルの一部	

I . 総括研究報告書

EHEC/O111 食中毒事例における疫学・細菌学・臨床的研究

総括研究報告書

研究代表者：佐多徹太郎 富山県衛生研究所・所長

研究要旨：2011年4月下旬から富山県を中心とし、同じ焼肉チェーン店がある福井県、石川県、そして横浜市でも、腸管出血性大腸菌（EHEC）O111による食中毒が発生し死亡者がでた。海外を含め EHEC/O111 による報告は少ないことから、疫学、細菌学、臨床、病理そして総合的な調査研究を行った。食品衛生法や感染症法にもとづく厚生センターや保健所による調査で得られた食中毒患者、食材、飲食店等に関する結果とともに、さらに再調査を行い、症例定義を再検討し、患者の重症化にかかわる要因等を解析した。食中毒患者は、4県6店舗の利用者で181名、EHEC 感染症患者は71名、うち溶血性尿毒症症候群（HUS）の重症患者は32名、うち5名が死亡した。ユッケの喫食が発症に有意な関連があった。患者の便検体から分離された O111 菌株と店舗に残っていた肉から分離された O111 菌株はパルス・フィールド・ゲル電気泳動(PFGE)検査の結果、由来が同一とされ、ユッケによる牛肉の生食が原因と考えられた。本事例の全体像を把握した上で再調査を行い詳細に分析したところ、便検査あるいは血清抗体で EHEC/O111 が検出された確定症例 85 例では、年齢は 15-19 歳が最も多く 22 例 (25.9%) で、HUS 発症例は 34 例(40.0%)、うち脳症例は 21 例(61.8%)と判明した。HUS 発症例は 16 歳以上の女性が多かった。検便からは、血清型では O111 や O157、毒素型ではベロ毒素(VT)がない O111VT-や VT2、そして O157 では VT1、VT2、VT1,2 と多様な EHEC が分離された。EHEC が分離できなかった患者も多かったため、菌分離法を工夫して再検査すると、新たに菌が分離できた検体もあったが、O111VT-のみ検出された便検体からは VT 陽性の EHEC は分離できなかった。菌が全く分離できなかった 102 名(181 名中の 56.4%)中の HUS 患者 12/14 名について抗 O111LPS 血清抗体を調べたところ、O111 に対する抗体が優位に検出できた。メタゲノム解析が可能であった血便検体から O111 のゲノムが検出された。EHEC/O111VT2 株の毒素産生性はとくに高くなかった。PFGE 検査等により O111VT2 と O111VT-は遺伝的に極めて近い関連株とされた。両株の塩基配列を決定し比較解析した結果、VT2 プロファージの違いだけだったことから、O111VT-株は EHEC/O111VT2 株に存在する VT2 プロファージの脱落によるものと考えられた。病原因子の遺伝子は、VT2 以外に *eaeA*、*hlyA*、*ospG*、*norV* が陽性であった。現在のところ菌の性状から患者の高い重症化率を十分説明することはできない。HUS 発症例では、特に強い腹痛、血便がみられ、発熱を伴っていた。HUS 発症時には血清サイトカインの増加がみられた。HUS 発症直前に尿蛋白定性が陽性となる症例がみられた。血液浄化療法が 14 例で行われた。HUS による腎障害は致命的とならなかった。本事例で多かった脳症は HUS の経過中に合併するのではなく、並行して発症する印象があった。メーリングリストを開設して治療経過等を情報共有したことにより、ステロイドパルス療法などの血管炎や抗サイトカイン療法を意識した治療が選択される傾向があった。剖検例の病理学的所見では、死因として急性脳症が重要と考えられ、DIC による多発微小血栓や出血性腸炎等が認められた。今回の食中毒事例は、HUS や脳症といった重症例が多く、死亡例は脳症が原因となった。再発防止のためには、新たに施行された生食基準の遵守とともに、食肉の取扱い、営業者に対する指導のあり方、早期探知の方策、重症化事例への対処等について、さらに検討が必要で、EHEC の早期探知、重症化要因や指標の検討及び治療の評価については、関係機関の協力により収集された資料を元に、今後も詳細に分析され、ガイドライン等の改善に役立てられることが望まれる。

分担研究者（計6名）：

黒澤 豊 富山県高岡厚生センター・所長
岡部信彦 国立感染症研究所・感染症情報センタ

一・センター長
綿引正則 富山県衛生研究所・細菌部・主幹研究員
大西 真 国立感染症研究所・細菌第一部・部長

関塚剛史 国立感染症研究所・病原体ゲノム解析
研究センター・第三室・主任研究員
宮脇利男 富山大学・大学院医学薬学研究部・小
児科学・教授

研究協力者（計123名）：分担研究者のほか、多くの研究協力者の参加を得た。診療および診療情報に関係した医療関係者は計86名で、富山県は計62名にのぼった。リストを別掲し、本研究にご協力いただいたことに大変感謝したい。

A. 研究目的

2011年4月下旬から富山県を中心とするEHEC/O111による食中毒事例が発生し死亡者がでた。しかも同じ焼肉チェーン店がある福井県、石川県、そして横浜市でも食中毒例が発生し、広域散発事例となった。従来のEHEC感染症はO157による集団食中毒が多く、今回ほど重症かつ経過が遷延する例や死亡例が多いことはなかった。また海外でもEHEC/O111による同様な事例はほとんどないことから、緊急かつ詳細な疫学的解析、細菌学的解析、臨床・病理解析、そして総合的な調査が必要となった。

患者は富山県が大部分を占めるが、広域散発事例に適した統一的な方法を用いた積極的疫学調査を改めて行うことで疫学事実の補完的な把握につながり、詳細な疫学調査結果が得られると考えられた。併せて飲食店の衛生管理、食材の流通についても言及する。原因菌の検討として、既知の細菌学的検査法の検討と検証とともに、次世代シーケンサを用いた新たなゲノム解析法を取り入れること、さらに本事例に適した新しい方法の開発に取り組む。重症化や遷延化、脳症、そして死亡例が多い点について、多施設共同で疫学的、臨床的及び病理的に検討し、そして疫学調査結果や細菌学的データと比較しつつ、関係者で総合的に再検討し、病態の解明とともに、今後の治療に役立てることを目的とした。

B. 研究方法

1) 疫学調査研究：食品衛生法や感染症法にもとづく調査として行われた各担当厚生センターや保健所等で得られた患者、食材、飲食店等のデータを再整理し、リスク分析を行う（黒澤）。この結果に基づいて症例定義を再検討し、統一調査様式を作成する（岡部）。散発発生場所での各自治体担当者による再調査を依頼し、得られたデータを利用してリスク分析を行う。また、症状の軽重、喫食量などから重症化等の要因を解析する。飲食店の衛生管理、食材の流通実態についても調べる。また感染拡大防止のための情報の取扱い等についても検討し、今後に役立てる。

2) 細菌学調査研究：1) 原因菌の生化学性状、PCR、血清型別、毒素型別など既知の病原因子の解析等で性状解析をおこなう（綿引、大西）。2) 次世代シーケンサによるゲノム解析や系統解析により原因菌の分子疫学や既知および新規病原因子等を解析する（関塚）。3) ペロ毒素ファージおよび毒素蛋白検出等を行い、種々の型が検出された意義を考察し、かつ今後の細菌学的調査に役立てる（綿引ほか）。

3) 臨床調査研究：本事例ではEHEC/O111感染による重症者および遷延化例が目立ち、HUSや脳症および死亡例も多い。患者は入院治療の問題から数多くの病院に分散し入院したため、治療に際して、メーリングリストで情報共有と交換が行われた。この方法の検証、そして臨床的および病理的にも検討するとともに、臨床担当医を中心とした臨床検討会を開催し、診断および治療情報の交換、そしてHUS、脳症の専門家および疫学、細菌学等の研究分担者をまじえて病態の解明を目的とした討論を行い、本事例の臨床情報や治療法等を検討し、近い将来の研究等に役立てる（宮脇ほか研究協力者）。

今回の事例では重症化率が高くまた死亡例も多かった。そのため臨床情報の時系列のある疫学情報は今後の疫学ないし臨床的対応にとって重要な情報になると考えられた。平成23年9月8日の打ち合わせ会で、さらに情報収集を行うことが決定され、26病院から情報を得た（岡部報告書2に記載）。その取扱いについては、下記の「倫理面への配慮」を行った。

（倫理面への配慮）

食品衛生法や感染症法の規定に則って調査を行い、データ解析前後で連絡不可能匿名化処理を行い、当研究班の研究分担者は処理前のファイルを保存しない。必要に応じて、疫学研究倫理指針に則り、研究者の所属施設の研究倫理審査委員会に申請し、非該当の判断ないし承認を得た。ほか、個人が特定できないように配慮した。

C. 研究結果

1. 疫学調査研究

1) 黒澤研究分担者を中心に、富山県内の厚生センターないし保健所、および福井県、石川県、横浜市、板橋区そして藤沢市保健所により、喫食調査、食材の遡及調査、微生物検査、さらに食中毒患者等について詳細な調査が行われた。食中毒患者発生状況、EHEC感染症の解析、食中毒患者発生経過、原因食品の調査、汚染経路調査、食材調

査、食中毒事例への対応措置等の各項目について詳細に報告がまとめられた（以下詳細は黒澤研究報告書を参照）。

富山県内店舗を利用した食中毒患者の症例定義については、次の通りである。4 月中に焼肉チェーン店を利用し喫食時間から 10 時間以上経過して発症し、次のいずれかに該当する者とした。① 血便を呈している者、② 消化器症状（下痢、吐き気又は嘔吐、腹痛、渋り腹）が 2 つ以上あった者、③ 消化器症状が 1 つとそれ以外の症状（発熱 37.5℃以上、倦怠感、頭痛など）が 1 つ以上ある者、④ 便から EC/O111、EHEC/O111 または EHEC/O157 を検出し、1 つ以上の症状を呈する者、である。その結果、患者数は、富山県 175 名、他の県では 6 名、計 181 名で、うち EHEC 感染症例は 71 名、HUS や脳症などの重症患者は 32 名、死亡者が 5 名とまとめられた。37 名の患者の便から EHEC/O111 を検出した。しかし、患者からは多種類の EHEC が検出されるとともに、一人で複数種類の菌に感染している事例がみられた。食中毒患者の症状は腹痛及び下痢がおもで、EHEC/O111VT2 患者は血便や HUS を呈し、重症化する傾向が認められた。

喫食状況調査、食材の遡及調査及び微生物検査の結果より、食中毒の原因として EHEC/O111、原因食品はユッケと推定された。富山県内店舗によって食中毒患者の割合に違いが認められ、さらに重症者の出現割合にも差が認められた。しかし EHEC/O111 と診断されたものの中では店舗による差は認められなかった。一部の店舗における喫食は他の店より数日先に始まり、発病者も先に出始めたが、当初は探知されることなく経過した。このことは、菌検出の難しさが背景にあると考えられ、EHEC 集団感染の早期発見・早期対応には、菌情報によらない方策の必要性が示唆された。

食中毒事例への対応措置等については、健康相談、医療機関との連携、患者および家族に対する心のケア、総合相談窓口の設置、そして食品衛生対策の強化等についての取組みもまとめられた。なお、厚生センター・保健所における健康危機事例発生時における役割としての具体的対応についても紹介された。さらに、富山県外における各保健所における調査等概要についてもまとめられた。危機管理対策事例として重要な資料となると思われる。

2) 岡部研究分担者らは、富山県、福井県、石川県、横浜市等とも連絡をとり、さらに入院した患

者の臨床疫学情報の収集を関係者の多大な協力を得て行い、広域食中毒事例について解析を行った。詳細は「腸管出血性大腸菌感染症 O111 によるアウトブレイクの全体像と感染源および感染リスクの検討」および「EHEC/O111 食中毒事例における重症化の早期検知に関する研究」という 2 つの報告書に記載された。症例定義は、2011 年 4 月 10 日から 29 日までに焼肉チェーン A 店を利用し、消化器症状（下痢・血便・腹痛・嘔吐）を少なくとも一つ呈し、便検査あるいは血清抗体検査で EHEC(O111 and/or O157)が検出された者で、EHEC O111 については VT の有無は問わないこととした。対照は症例と同行し、消化器症状および他の症状がなく、焼肉チェーン店で喫食した者とした。症例情報の誤差をなるべく少なくすることを目的とした結果、症例数は 96 例となった。細菌学調査担当研究分担者（綿引）の情報にもとづき、O111 が陽性であった症例は 85 例であった。HUS 発症は EHEC/O111 陽性者 85 例中 34 例（40.0%）であった。また、脳症は EHEC/O111 陽性者 85 例中 21 例（25.9%）で、HUS 発症者 34 例中では 61.8%にのぼった。死亡者は 85 例中 5 例（5.9%）であった。今回の事例の特徴である重症化例が多いこと、とくに脳症例の正確な把握が初めて可能となった。また、男女ともほぼ同数で、年齢は 15-19 歳が最も多かった。EHEC/O111 が陽性の症例ではユッケの喫食が発症に有意な関連があった。EHEC 感染症の集団発生および重症化には O111 の関与が考えられた。

遡り調査では汚染源は特定できなかったが、ユッケの汚染源は店舗でのオペレーションの聞き取りに差が見られず、マニュアルに沿った加工を行っており、複数店舗で症例が発生しており、店舗に残っていたブロック肉から O111 が分離されていることから、特定の店舗での交差汚染等によりアウトブレイクが発生した可能性は低いと考えられ、汚染は特定の店舗で起こった可能性は低いと考えられた。

2. 細菌学調査研究

綿引研究分担者らは、大西、関塚研究分担者および多くの研究協力者と協力しつつ分担して調査研究を行った。厚生センターや保健所の分離用平板と便検体を用いて、EHEC の分離を徹底して行うこととし、その方法を工夫した。この結果、一部の検体から新たに O111 や O157 が分離できたが、O111VT-のみ検出された便検体からは、新た

な EHEC はほとんど分離できなかつた。便増菌培養液中の VT2 遺伝子が PCR で陽性となった検体から、分離培地に塗抹して出現したコロニーについて、再度、VT2 遺伝子の有無を PCR によって検索したところ、O111VT2 株が分離できた検体と分離できなかった検体があった。O111VT2 が分離できなかった一人の患者便検体は、最終的に 800 コロニーを検索したが分離できなかった。しかし、この患者の血便について次世代シーケンサによるメタゲノム解析を行ったところ、検出された大腸菌由来の配列はほとんどが O111 であった（関塚研究分担者）。多数の重症患者で菌が分離できなかったため、抗大腸菌 LPS 血清抗体検査法を導入した。その結果、血清抗体価が陽性となったのは、O111 に対するものがほとんどであり、今回の食中毒の原因菌は O157 ではなく O111 であると考えられた（磯部研究協力者）。O111VT-のみ検出された患者は 24 名 (17.3%) とかなり高率となるが、HUS 患者 (32 名) に限定すれば 2 名 (6.3%) で EHEC/O111VT2 のほうが多かった。一方で、今回の食中毒事例から分離された O111VT2 と O111VT-は PFGE 検査等で調べると遺伝的に極めて近かった（綿引、大西、関塚研究分担者、小西研究協力者）。O111VT-株の検出は、O111VT2 株に存在する VT2 プロファージの脱落(不安定 VT2 プロファージ)によるものと推定された（綿引、大西）。しかし、便から分離された複数の O111VT2 株は、継代中に VT2 プロファージの脱落は観察されなかった（安定 VT2 プロファージ）。この株については、プロファージ誘導剤であるマイトマイシン C を用いた毒素産生性試験を行うと VT2 の産生が増大するが、とくに高いわけではなかった（綿引、大西）。従って、今回の食中毒の主な原因菌は O111VT2 であるが、不安定な VT2 プロファージを持つ菌と安定な VT2 プロファージを持つ菌が存在したことが推定された（綿引、大西）。病原性大腸菌に存在する主要な病原因子の遺伝子を PCR で検索した結果、今回の O111VT2 については、VT2 以外に *eaeA*、*hlyA*、*ospG*、*norV* が陽性で、それ以外は陰性であった。O111VT2 と O111VT-株の塩基配列を決定し比較解析した結果、VT2 プロファージの存在の違いだけで、その他の配列は同一であることが強く示唆された（関塚）。現在のところ、菌の特徴から高い重症化率を十分説明することはできず、今後の課題となっている。

3. 臨床調査研究

宮脇研究分担者は、石田（富山市民病院）、河合（市立砺波総合病院）、種市（富山大小児科）や疫学研究分担者、細菌学研究分担者らと協議検討した結果、富山県を中心に発生した EHEC/O111

アウトブレイクにおける HUS 合併症例の臨床像を明らかにすることにより、今後の症例への対処方法に役立てることを目的として、重症例および成人例について関係者の協力を得て検討した。石田研究協力者らは、臨床情報について HUS 合併症例入院施設への調査票記入依頼とチャートレビューによりデータを収集した。なお、HUS の定義は、小児腎臓病学会ガイドライン・厚生労働省「一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌（O157 等）感染症治療の手引き（改訂版）」における血栓性微小血管炎（血栓性血小板減少性血管炎）による急性腎不全を原則としたが、急速に進行する重症例が多かったことから、早期探知を目的として 2011 年のドイツの O104 アウトブレイクにおける HUS の Clinical criteria を参考に、血小板減少を $150,000 \text{ cells/mm}^3$ 以下とした定義も用いて検討した。また、急性脳症の定義は、中枢神経症状を伴い、画像所見または脳波所見にて異常を認めたものとした。

その結果、便検査あるいは血清抗体で EHEC/O111 が検出された確定例は 85 例であった（岡部研究分担者の報告書を参照）。HUS 発症が 34 例 (40.0%)、死亡が 5 例 (5.8%) と、重症化が高頻度であった。主治医が HUS と診断した成人例 22 例の潜伏期間はほぼ一定であったが、発症から HUS に至るまでの期間にはばらつきが認められた。最初の抗菌薬は FOM が多かったが、成人では LVFX・CPFX・CTRX・CTM・CMZ・CEZ も使用されていた。血液浄化療法が 14 例で行われ、HUS による腎障害は致命的とならなかった。パルス療法を含むステロイド投与が 5 例で行われた。HUS34 例中、脳症は 21 例あり、HUS と同日あるいは翌日に発症したものは 11 例あり、死亡 5 例中では 4 例が HUS と同日あるいは翌日に発症していた。脳症は HUS の経過中に合併するのではなく並行して発症する印象であった。発熱の影響を考慮する必要があるが、HUS 発症直前に尿蛋白定性が陽性となる症例が見られた。メーリングリストを開設して治療経過などを情報共有したことにより、ステロイドパルス療法などの血管炎や抗サイトカイン療法を意識した治療が選択される傾向があった。

宮脇研究分担者および種市研究協力者らは、黒澤研究分担者の記載した症例定義を用いて、今回の焼肉チェーン店に関連した 15 才以下の小児例について、小児科のある全病院に患者の有無を確認し、各施設の主治医に匿名で臨床アンケートを行った。なお、本研究において溶血性尿毒症症候群の定義は、小児腎臓病学会ガイドラインに準拠した。また、急性脳症の定義は、中枢神経症状を伴い、画像所見または脳波所見にて異常を認めた

ものとした。15才以下の小児感染者数は20例であったので、早期に全症例についてアンケートを行い臨床情報を把握した。入院症例は20例中12例で、明らかな違いは認めなかった。HUS発症例では、特に腹痛、血便において大きな差異を認めた。また、HUS発症群では、半数の症例が発熱をきたしていた。経過中における中枢神経症状の合併は、20例中8例(40%)と高い。全例で画像検査が行われ、CTやMRIでは、両側対称性病変が視床外側や被殻およびその外側白質にみられるという特徴があった。20例中18例にて経過中に何らかの抗菌剤が投与され、主な抗菌剤はFOMが7割の症例に使用されていた。地域ネットワーク(メーリングリスト)の情報をもとに、各施設において、従来のHUS管理とは異なる積極的な治療方針へと転換していた。死亡例3例の死因は急性脳症で、HUS管理に関連した死亡例はなかった。後遺症として現時点で判明しているものは、軽度腎機能障害(軽度蛋白尿)が2例のみであった。

清水研究協力者らは、EHEC感染症患者の血清中のサイトカインを測定し、既知の重症化因子と比較検討した。炎症性サイトカインは出血性腸炎時には増加せず、HUS発症時にごく短時間に増加したことから、HUS発症等の重症化には炎症性サイトカインが深く関与することを明らかにした。

田中研究協力者らは、今回脳症発症例が多かったことから、頭部画像所見の特徴を捉えることで重症化の原因を探る目的で、画像カンファレンスを12月7日に脳症の専門家3名をまじえて開催し、EHEC脳症が疑われないと診断された10例について検討した結果を報告書にまとめた。CTやMRI画像において、大多数の症例で両側対称性の視床病変が認められ、さらに両側被殻やその外側の白質病変を認める症例も複数あり、これらは今回の急性脳症の特徴的な所見と考えられた。MRI所見から、血管性浮腫と細胞性浮腫の異なった病態の存在が示唆された。びまん性の脳浮腫をきたした例は予後不良であった。

西田研究協力者らは、今回の食中毒で死亡した3例の剖検例について病理学的所見をまとめた。死亡に至った所見として急性脳症が最も重要と考えられ、1例では視床、2例では大脳基底核を中心にBBB破綻によったと考えられる神経細胞変性および周囲白質の高度浮腫を認めた。全身にDICによったと考えられる多発微小血栓が認められ、腸管には急性期と考えられる出血性腸炎が認められた。EHECの剖検例は世界的にも少なく、今回、貴重な所見がえられたことから、今後の症例の診断や治療に生かされる。なお、免疫組織化学を用いたベロ毒素の組織内検出は困難であっ

た。

D. 考察

腸管出血性大腸菌(EHEC)感染症は過去10年間、毎年4,000名前後の患者が報告され、血清型O157は70%弱、O111は5%弱を占めている。3-5%(42-129名/年)は重症化しHUSを併発し、うち3-5%(3-10名/年)が死亡し、とくに小児と高齢者が多くとされてきた。

2011年4月下旬から、富山県内の焼肉チェーン店においてO111を中心とするEHECによる食中毒事例が発生し、5月19日の時点で富山県、福井県、横浜市の3地域で165人の有症者、23人の重症者、そして4人の死亡者が報告された。O111の食中毒事例としては、これまでに報告がないほど多数の重症者および死亡者を出すに至った。今回の事例は、1)牛肉の生食料理「ユッケ」によると思われる食中毒事例であること、2)国内広域散发発生事例であること、3)各店での発症率に差異があること、4)潜伏期が短く、HUSや脳症の発症率が高いこと、5)さらにヒトヒト二次感染事例が報告されたこと、6)EHECのうちO111が主な原因であるが、血清型や毒素型が従来と比較してより多く混合していること、といった特徴が暫定的にあげられた。

本事例に類似する事例は世界でも報告がほとんどないことから、飲食店の衛生管理、食材等流通等の原因究明調査や被害拡大防止対策を目的として、さらに統一的で詳細な積極的疫学調査解析、および細菌学的検査法の開発や解析が求められ、さらに診断・治療等における問題点を把握し、病態解明を行い、再発防止とともに、今後に備えられるようにしておくことが重要であることから調査研究を行った。

今回の事例において、患者は富山県が大部分を占めたが、広域散发事例に適した疫学調査を改めて行うことで、詳細な疫学調査結果を得られると考えられ、実際、実施できた。黒澤らの疫学報告書のほか、国立感染症研究所感染症情報センターの岡部らによる疫学調査報告書が、県外を含めて、多くの医療関係者の協力を得てまとめられた。貴重な基礎データとなったと考えている。ただし、症例定義が必ずしも同一ではないので、得られた数字に差異がある。しかし、重症例については年度末に再調査結果が得られ、正確な数字となったと考えている。臨床の調査研究においては実施時期の関係から最終調査結果が反映できないものもあるので、報告書の研究方法を参照にしたい。黒澤および岡部報告書から抜き出した疫学関係の数字については研究代表者が下記の表を作成した。

EHEC O111による食中毒患者概要* 2011年富山ほか

	総数*1 (人)	重症者*2	
		HUS	脳症
富山県	175	31(4)*3	19(4)
福井県	4	2(1)	1(1)
石川県	1	0	0
神奈川県	1	1(0)	1(0)
合計(人)	181	34(5) (40.0%)*4 12M;22F*6	21(5) (25.9%*4; 61.8%*5) 6M;15F*6

*1: 県別総数は富山県詳報及び黒澤報告書による。*2: 重症者は岡部報告書(対象85例)による。

*3: カッコ内は死亡者数、*4: 総数85名としてHUSや脳症発症者の頻度、*5: HUS患者34名のうちの脳症発症者の割合、*6: M 男,F女の数

原因菌の検討として、既知の細菌学的検査による検討とともに次世代シーケンサを用いた新たなゲノム解析法を取り入れた。その結果、患者の腸内細菌の状況が初めて明らかになったとともに、便検体から菌が分離できなくても、便検体中にEHEC/O111のゲノムの存在が明らかとなった。また、血清抗体価の検討からも、抗O111LPS抗体の上昇が明らかとなりEHEC/O111が血便やHUS等の臨床症状の出現に関与していたことを示す結果が得られた。従来のO157によるEHEC感染症と異なり、ペロ毒素をもたないO111が多く検出され、また種々の毒素型をもつEHEC/O157も同時に検出されたことから、EHECの診断のみならず菌の性状解析に問題が生じた。この事象は不安定なペロ毒素プロフェージの存在に関係すると考えられるが、残念ながら、現時点ではその理由はわからず、今回の事例に関する重症化の原因は不明である。しかし、非常に多くの菌株が分離、整理でき、さらにメタゲノム解析結果や次世代シーケンサによるEHEC/O111の全ゲノム解析、ペロ毒素のプロフェージゲノム解析のデータが今回得られたので、今後は病原因子の解析に焦点を絞り、さらに研究を進めていく予定である。

今回の事例では、临床上、重症化や遷延化した例が多く、しかも脳症や死亡例が多かった。石田や種市らの報告書にあるとおり、臨床像も急速に進行したため、救命には積極的な治療介入が必要となった。HUSによる腎障害や血球減少は致命的ではなかったと考えられたが、HUS発症と相前後して脳症を発症して全身状態が悪化する例が多く、実際、死亡例は全員脳症を発症していた。脳

症については、宮脇・種市の報告書にあるように、37.5℃以上の発熱が脳症例に多かったこと、また田中らの画像検討会の結果および清水らのサイトカインの解析結果から、インフルエンザ脳症の一病型といわれる高サイトカイン血症に基づく脳症という病態が基盤にあると考えられる。HUSを早期から探知して積極的な治療介入を検討することが重要ではないかと考えられた。そのマーカーとして今後、岡部らの報告にまとめられたデータが役立つと期待される。本研究班で得られたデータをもとに、HUSや脳症のガイドライン等の議論が行われ、EHEC感染症の合併症としての脳症に対して、よりいっそうの注意喚起が行えるように進めていただきたいと切に考える次第である。

今回、富山県を中心として、多施設共同で臨床的に検討し、疫学調査結果や細菌学調査結果と比較しつつ集学的で総合的に再検討が可能となった。得られたデータをもとにさらに病態の解明を進め、今後の治療等に役立てていきたい。さらに、今回の事例は、牛肉の生食—ユッケが原因であることから、平成23年10月1日から新しい基準が施行されるきっかけとなった。

E. 結論

今回の食中毒事例は牛肉の生食、ユッケによるEHEC/O111を原因とする腸管出血性大腸菌感染症で、食材の牛肉と患者便検体から同じO111VT-が検出された。分離菌は血清型や毒素型に多様性があった。一方で菌の分離ができなかった患者が多かったが、血清抗体価の測定や便検体のメタゲノム解析からO111が原因と強く示唆する所見を

得た。とくに重症例の合併症として HUS や血便を示した患者では O111VT2 が関与したと考えられた。多くの病院の協力を得た調査の結果、HUS は 34 例、脳症は 21 例と高い頻度で発症したことが判明した。HUS や脳症の臨床像が明かとなり、早期検知のマーカーが検討され、診断や治療に関するガイドラインの改善に役立てられる。

F. 健康危険情報

食中毒については厚労省担当課にすでに報告済み。ほか、なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

研究分担者および協力者の報告、および成果リストに記載した。

2. 学会発表

研究分担者および協力者の報告、および成果リストに記載した。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他


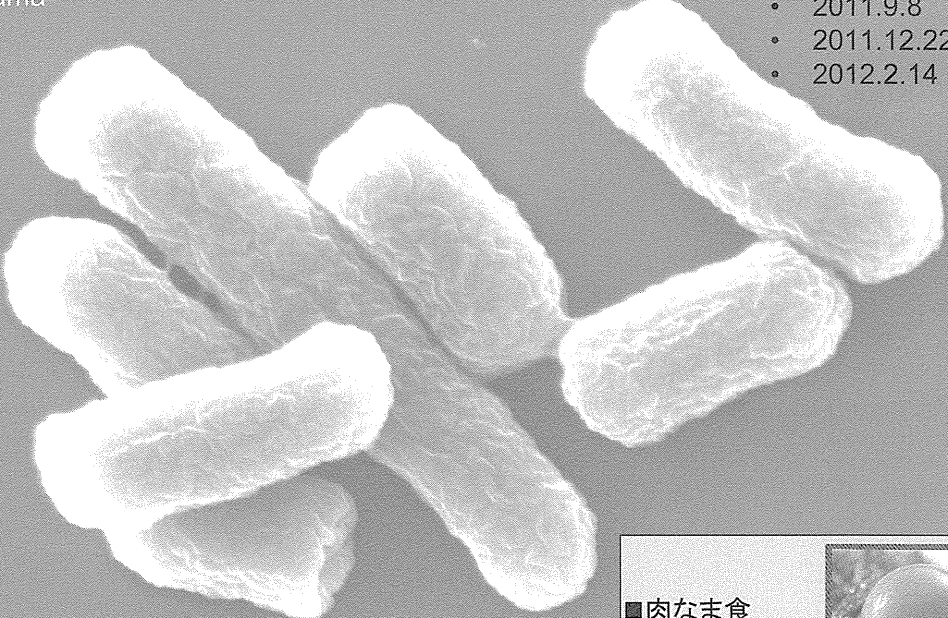
なし

「EHEC/O111食中毒事例における疫学・細菌学・臨床的研究」班


EHEC/O111/Toyama

研究班会議等

- 2011.8.4
- 2011.9.8
- 2011.12.22
- 2012.2.14



■肉なま食
■ユッケの販促
■通常より安価



Ⅱ. 分担研究報告書

疫学調査研究 小括

分担研究者 黒澤 豊 富山県高岡厚生センター

疫学グループでは、平成 23 年 4 月に起きた焼肉酒家えびす系列店を原因施設とした食中毒について、事件の対応にあたった地方自治体及び食中毒の診療に携わった医療機関の協力を得て、資料の収集及び整理を行い、食中毒事件の全体像の把握、腸管出血性大腸菌 O111（以下、EHEC/O111）感染症の実態の解明及び重症化に関わる要因の解析等を実施した。

「軽症例を含めた食中毒事例の解析」では、平成 23 年末時点における食中毒患者は、4 県 6 店舗の利用者で 181 名であったこと、この内、EHEC 感染症患者と診断された者が 71 名であり、さらにこの内、溶血性尿毒症症候群（以下、HUS）とされた重症患者が 32 名、そしてこの中の 5 名が死亡したことが示された。また、EHEC/O111 患者と診断された者は 53 名であり、37 名の患者の便から EHEC/O111 が検出され、残る 16 名は HUS と血清抗体検出の組み合わせによる診断であったこと及び HUS 発症者全てが EHEC/O111 患者であったことが報告された。

「腸管出血性大腸菌感染症 O111 によるアウトブレイクの全体像と感染源および感染リスクの検討」では、集団食中毒事件の全体像を把握した上で、感染源及び感染リスクについて、分析対象の症例と対照を絞り込んで詳細に分析された。この研究における症例は 85 例であり、症例の年齢は 15-19 歳が 25.9% (22/85) で最も多かったこと、ユッケの喫食が発症に有意な関連があった (OR=26.2, 95%CI: 8.1-84.6) こと、そのオッズ比でやわらかハラミ、ポンジリ等で有意性を示したユッケによる調整で有意性が消失したことが示された。食中毒患者の便検体から分離された O111 の菌株と店舗に残っていた 1 パックの肉から分離された O111 の菌株はパルス・フィールド・ゲル電気泳動検査の結果、由来が同一と考えられ、EHEC 感染症の集団発生および重症化に

は O111 の関与が考えられたと報告された。また、複数店舗で症例が発生していること、各店舗におけるユッケ調理が概ね同一のマニュアルに沿って行われていることから、店舗での交差汚染等の可能性は低く、肉が汚染された場所は特定できないが、特定の店舗で汚染された可能性が低いと考えられる。

「EHEC/O111 食中毒事例における重症化の早期検知に関する研究」では、HUS 及び EHEC 脳症について本研究における症例定義を定め、前記の 85 例に対し統一的な判定基準から再検討が加えられ、解析が行われた。その結果、HUS 発症例は 34 例、EHEC 脳症は 21 例となり、HUS 患者の 61.8%が脳症を発症していたこと、HUS の発症は 16 歳以上の女性に多かったことが示された。HUS の発症を検知するためには、臨床症状の注意深い観察に加え、腹部 CT 検査による結腸壁の著明な肥厚及び持続する尿蛋白所見が有用であること、EHEC 脳症の検知については頻回な血小板数の確認を行うとともに神経症状を呈する患者には可能な限り MRI 検査が推奨されること等が報告された。

今回の食中毒事件は、多数の EHEC 感染症患者が発生したことに加え、HUS や EHEC 脳症を併発する重症化の頻度が高く、死亡者も複数出るなど、重大な事件となった。このような惨事を繰り返さないために、食肉の取扱及び営業者に対する指導のあり方や早期探知の方策、重症化事例への対処が課題として見いだされ、本研究において検討が行われた。

EHEC 感染流行の早期探知の方策、重症化促進要因の分析、重症化の予測指標の検討及び重症患者に実施された治療に関する評価等については、関係機関の協力により網羅された資料を元に今後も詳細に分析されることが望まれる。

軽症例を含めた食中毒事例の解析

研究分担者 黒澤 豊 富山県高岡厚生センター

研究協力者 垣内孝子（富山県砺波厚生センター）、高橋洋一（富山市保健所）、
宮下裕文（福井県福井保健所）、豊澤隆弘（横浜市保健所）、
原田美江子（板橋区保健所）、坂本 洋（藤沢市保健所）

研究要旨 平成 23 年 4 月に起きた焼肉酒家えびす系列店を原因施設とした食中毒事件は、北陸 3 県と神奈川県 の 4 県 6 店舗の利用者から食中毒患者の発生があり、平成 23 年末時点で患者数は、総計 181 名、この内、腸管出血性大腸菌（以下、EHEC）感染症患者と診断された者が 71 名、溶血性尿毒症症候群（以下、HUS）や脳症など重症患者が 32 名、死亡者が 5 名となった。また、37 名の患者の便から EHEC/O111 を検出した。喫食状況調査、食材の遡り調査及び微生物検査の結果より、食中毒事件の主たる病因物質は EHEC/O111、原因食品はユッケと推定された。食中毒患者からは、EHEC/O157VT1,2 や EHEC/O111VT2、大腸菌 O111VT(-)（以下、EC/O111VT(-)）等の菌が検出されるとともに一人で複数種類の菌に感染している事例が見られた。食中毒患者の症状は腹痛及び下痢が主であり、中でも、EHEC/O111VT2 患者は血便や HUS を呈し、重症化する傾向が認められた。また、HUS 発症者の全てが EHEC/O111 感染患者だった。富山県内店舗の食中毒患者数は砺波店が 100 名、駅南店（以下、高岡店）が 51 名、富山山室店（以下、山室店）が 24 名であり、そのうち EHEC/O111 の診断が得られたのは、それぞれ 39 名（39%）、10 名（20%）、2 名（8.3%）と診断の割合に違いが認められた。重症者の出現割合にも原因店舗間で差が認められたが EHEC/O111 の診断されたものの中では店舗による差は認められなかった。高岡店利用患者の初期探知では、患者 2 名において便から菌が検出されず、また、HUS 発症患者 6 名全員が便から菌検出されず、血清抗体確認により EHEC 感染症と判断した。このことは、これまでの EHEC 感染症の探知とは異なり、EHEC 集団感染の早期発見・早期対応には、菌情報によらない方策の必要性が示唆された。

A. 研究目的

平成 23 年 4 月に発生した焼肉酒家えびす各チェーン店利用者の食中毒及び EHEC 感染の実態を示し、集団食中毒発生及び重症者発生の要因に関する仮説や感染症対策及び食品衛生対策上の課題について検討する。

B. 研究方法

主に富山県内の保健所等で実施した患者の発症状況及び喫食状況の調査、原因食品等の汚染経路等の調査、納入食材の遡り調査及び微生物学的検査の結果を関係自治体の協力の下、収集・整理し、平成 23 年末時点の状況で分析を行った。度数分布の差については χ^2 乗検定を、年齢と潜伏時間の平均値の比較についてはマン・ホイットニーの U 検定を用いた。

（倫理面への配慮）

個人情報保護のため、個人が特定されないよう氏名、住所のデータを削除した匿名化された情報の提供を受け、集計及び解析を行った。

C. 研究結果

1. 食中毒患者発生の状況

（1）探知

4 月 26 日（火）午前 12 時頃、高岡市の医療機関から、高岡厚生センター（保健所）に腸管出血性大腸菌の感染を疑う患者から検出した大腸菌のベロ毒素（以下、VT）産生性検査の依頼があり、翌日 27 日午前までに EHEC/O111VT2 を確認した。このため、感染症法に基づく疫学調査を開始したところ、この患者は砺波市内の焼肉店を利用していたことが判明し、砺波厚生センターに情報提供した。

4 月 27 日（水）午前 9 時頃、砺波市の医療機関

から、腸管出血性大腸菌感染を疑う複数の患者を診察した旨、砺波厚生センターへ届出があり、いずれの患者も砺波市内の焼肉店を利用していたことが判明したため、調査を開始した。

(2) 経緯

4月27日以降の経過を表1 経緯にまとめた。

(3) 焼肉チェーン店の概要

チェーン店は、A社が経営する郊外型の飲食店で、金沢市に本部をおき、石川県内7店舗（うち金沢市内5店舗）、富山県内6店舗（うち富山市内3店舗）、福井県内3店舗、横浜市内2店舗、藤沢市内1店舗、相模原市内1店舗の計20店舗を有する。

(4) 患者の定義

富山県内店舗利用の食中毒患者の症例定義については、4月中に焼肉チェーン店を利用し喫食時間から10時間以上経過して発症し、次のいずれかに該当する者とした。

- ① 血便を呈している者
- ② 消化器症状（下痢、吐き気又は嘔吐、腹痛、渋り腹）が2つ以上あった者
- ③ 消化器症状が1つとそれ以外の症状（発熱37.5℃以上、倦怠感、頭痛など）が1つ以上ある者
- ④ 便からEC/O111、EHEC/O111またはEHEC/O157を検出し、1つ以上の症状を呈する者

(5) 店舗別の食中毒患者等発生状況

店舗を所管する各縣市から報告された食中毒患者は181名で、砺波店利用者が100名で最も多く、次いで高岡店利用者51名であった。HUS発症者は32名で、砺波店利用者22名、高岡店利用者6名であった。死亡者は砺波店利用者4名、福井渕店利用者1名であった（表2）。

表1 経緯

日付	経緯
4/27	砺波店営業停止（患者5名うち3名が入院）、系列店全店舗にて、ユッケの提供を自粛
4/28	福井渕店を利用した10歳未満男児が死亡 高岡店利用者の2名が医療機関に入院している情報有り
4/29	砺波店を利用した10歳未満男児が死亡し、同系列店全店舗において営業を自粛
4/30	高岡店利用者について血清検査で大腸菌O111抗体陽性を確認し、高岡店営業停止
5/1	山室店利用者にHUS患者が1名いることが判明
5/2	横浜上白根店利用者にHUS患者が1名いることが判明 福井渕店利用者と砺波店利用者のEHEC/O111のPFGE遺伝子パターン一致し、福井渕店営業停止
5/4	砺波店利用患者（40代女性）死亡
5/5	砺波店利用患者（70代女性）死亡
5/6	砺波店、高岡店、福井渕店の3店舗営業禁止、山室店営業停止
5/16	砺波店利用患者1名と横浜上白根店利用非発症者1名から検出したEHEC/O157の菌株のPFGE遺伝子パターン一致し、横浜上白根店営業禁止
5/24	未開封肉から検出されたEC/O111と砺波店利用患者から検出した菌株のPFGE遺伝子パターン一致
5/27	小松店利用患者と砺波店利用患者から検出したEC/O111菌株のPFGE遺伝子パターン一致。小松店営業停止
10/22	砺波店利用患者（10代男性）死亡

表2 患者の発生状況(人数)

	患者数	EHEC	HUS	死亡
砺波店	100	56	22	4
高岡店	51	10	6	0
山室店	24	2	1	0
福井渕店	4	2	2	1
横浜上白根店	1	1	1	0
石川小松店	1	0	0	0
合計	181	71	32	5

2. 富山県内店舗利用による食中毒患者の状況

食中毒患者数は、175人であり、性別は男89人、女86人とほぼ同数であった。年齢構成は20代が57人と最も多く、次いで10代の43人、30代の36人と続いた(表3)。利用店舗別では、砺波店で年齢が高い傾向が見られたが、有意な差ではなかった(表4)。患者居住地は砺波厚生センター管内と高岡厚生センター管内が同数の72人であった(表5)。富山県内における各店舗の位置を図1に示した。

全体の潜伏時間は、平均値で100時間、中央値で78.5時間であった。高岡店で他店舗より長い傾向が見られたが有意な差ではなかった(表6)。

食中毒患者の症状は、下痢(91.4%)及び腹痛(81.1%)が多かった。血便を呈した者の割合は23.4%であった。利用店舗別では、砺波店、高岡店で血便を呈した者の割合が高く、発熱は高岡店利用者で高かった。また、HUSと診断された者、医療機関の受診、入院、EHECと診断された者の割合は、砺波店、高岡店の順で高かった(表7)。

表3 富山県内店舗利用食中毒患者の年齢階級別患者数

	砺波店			高岡店		
	男	女	合計	男	女	合計
～9	5	4	9	3	3	6
10～	11	10	21	6	12	18
20～	19	14	33	6	9	15
30～	15	8	23	3	5	8
40～	5	5	10	0	0	0
50～	0	2	2	0	2	2
60～	1	0	1	2	0	2
70～	0	1	1	0	0	0
合計	56	44	100	20	31	51
	山室店			合計		
	男	女	合計	男	女	合計
～9	1	2	3	9	9	18
10～	3	1	4	20	23	43
20～	5	4	9	30	27	57
30～	2	3	5	20	16	36
40～	2	1	3	7	6	13
50～	0	0	0	0	4	4
60～	0	0	0	3	0	3
70～	0	0	0	0	1	1
合計	13	11	24	89	86	175

表4 富山県内店舗利用食中毒患者の年齢

	人数	平均	SD	最小	最大	中央
砺波店	100	26.6	12.9	1	70	26
高岡店	51	23.8	13.0	3	64	20
山室店	24	24.6	12.5	2	48	24
合計	175	25.5	12.9	1	70	24

(SDは標準偏差)

表5 富山県内店舗利用食中毒患者の居住地

	砺波	高岡	富山	県内	県外	合計
砺波店	70	26	2	0	2	100
高岡店	2	46	2	0	1	51
山室店	0	0	20	4	0	24
合計	72	72	24	4	3	175

表6 富山県内店舗利用食中毒患者の潜伏時間

	人数	平均	SD	最小	最大	中央
砺波店	100	93.7	70.8	10.5	323	74
高岡店	51	114	72.4	12	287	97
山室店	24	93.4	55.9	29	211	76.3
合計	175	100	70.1	10.5	323	78.5

表7 富山県内店舗利用食中毒患者の症状等

	砺波店 100人	高岡店 51人	山室店 24人	合計 175人	p
男	56.0	39.2	54.2	50.9	
ユッケ	96.0	92.2	95.8	94.9	
血便	30.0	19.6	4.2	23.4	*
下痢	96.0	84.3	87.5	91.4	*
発熱	11.0	27.5	12.5	16.0	*
嘔気	20.0	25.5	20.8	21.7	
頭痛	6.0	3.9	4.2	5.1	
悪寒	2.0	7.8	8.3	4.6	
嘔吐	15.0	19.6	8.3	15.4	
腹痛	85.0	80.4	66.7	81.1	
倦怠感	20.0	17.6	4.2	17.1	
脱力感	2.0	2.0	0.0	1.7	
脳症	9.0	2.0	4.2	6.3	
HUS	22.0	11.8	4.2	16.6	
公表前	70.0	70.6	66.7	69.7	
受診	73.0	68.6	37.5	66.9	*
入院	33.0	21.6	4.2	25.7	*
EHEC	56.0	19.6	8.3	38.9	**
O111Dx	39.0	17.6	8.3	28.6	**
O157Dx	29.0	2.0	0.0	17.1	**

単位:% *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (χ^2 乗検定による)

「ユッケ」はユッケの喫食有り。「発熱」は37.5℃以上を回答した者。「公表前」は公表日（4月27日）前の発症。EHEC、O111Dx、O157DxはそれぞれEHEC感染症、EHEC/O111感染症、EHEC/O157感染症の診断有り。）

・図1 富山県内店舗の位置

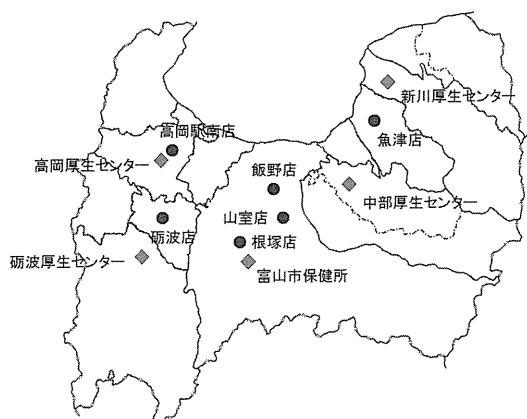


表8 この報告書で使用する語句の整理

語句	説明
食中毒患者	本文中定義のとおり
EHEC患者	感染症法による届出基準の患者（確定例）
EHEC感染者	EHEC/O111並びにO157の患者、無症状病原体保有者及び接触感染者患者
EHEC食中毒患者	食中毒患者の内のEHEC患者

表9 感染症法による届出基準の患者（確定例）

定義：ベロ毒素を産生する腸管出血性大腸菌の感染によって起こる全身性疾病である	
届出基準 患者（確定例）：臨床的特徴を有する者を診察した結果、症状や所見から腸管出血性大腸菌感染症が疑われ、かつ、次の表の左欄に掲げる検査方法により、腸管出血性大腸菌感染症患者と診断した場合	
検査方法	検体
分離・同定による病原体の検出、かつ、分離菌における次の(1)、(2)いずれかによるベロ毒素の確認 (1) 毒素産生の確認 (2) PCR法等による毒素遺伝子の検出	便
ベロ毒素の検出（HUS発症例に限る）	
O抗原凝集抗体又は抗ベロ毒素抗体の検出（HUS発症例に限る）	血清

3. 富山県内店舗利用者のEHEC感染状況

(1) 食中毒患者便からのEHEC検出状況

EHEC/O111VT2は、検便により36人の食中毒患者から検出され、砺波店利用者からの検出割合が高かった。また、VTを産生しないEC/O111VT(-)のみ検出した食中毒患者は26人であった（表10）。なお、EHEC/O111VT2とEC/O111VT(-)の両方が検出されたのは、22人だった。

EHEC/O157については、VT1とVT2の両方を産生する菌(以下、EHEC/O157VT1,2(+))、VT1のみを産生する菌(以下、EHEC/O157VT1(+))及びVT2のみを産生する菌(以下、EHEC/O157VT2(+))が検出されている。EHEC/O157が検出された食中毒患者は30人であり、砺波店利用者で多かった（表11）。

表10 食中毒患者便からのEC/O111の検出状況

	砺波店 100人	高岡店 51人	山室店 24人	合計 175人
O111VT2	32.0	5.9	4.2	20.6
O111VT(-)	20.0	9.8	4.2	14.3
検出せず	45.0	78.4	79.2	59.4
検査なし	3.0	5.9	12.5	5.1

単位:% χ^2 乗検定 $p < 0.001$

(O111VT2は、EC/O111VT(-)の検出にかかわらずEHEC/O111VT2が検出された者。O111VT(-)は、EC/O111VT(-)のみ検出された者。)

表11 食中毒患者便からのEHEC/O157の検出状況

	砺波店 100人	高岡店 51人	山室店 24人	合計 175人
O157VT1,2	24.0	2.0	0.0	14.3
O157VT1	5.0	0.0	0.0	2.9
検出せず	68.0	92.2	91.7	78.3
検査なし	3.0	5.9	12.5	5.1

単位:% χ^2 乗検定 $p < 0.01$

(O157VT1,2には、EHEC/O157VT1,2と同時にEHEC/O157VT1またはEHEC/O157VT2が検出された者を含む。)

EHEC/O157とEHEC/O111の両方の菌に感染していた者が12人見られた。高岡店利用の食中毒患者では、検便でEHEC感染が確認された者は4人で、HUSの発病と血清抗体の検出によりEHECの診断が下された者が6人であり、後者の方が多

かった。高岡店及び山室店では菌未検出の割合が高かった（表 12）。

表 12 感染が確認された菌の状況

	砺波店 100	高岡店 51	山室店 24	合計 175
O157VT(+),O111VT(+)	12.0	0.0	0.0	6.9
O157VT(+),O111VT(-)	5.0	0.0	0.0	2.9
O157VT(+)	12.0	2.0	0.0	7.4
O111VT(+)	20.0	5.9	4.2	14.3
O111VT(-)	15.0	9.8	4.2	10.9
HUS,O111LPS 抗体	7.0	11.8	4.2	8.0
菌未検出	26.0	64.7	75	45.1
検査なし	3.0	5.9	12.5	6.9

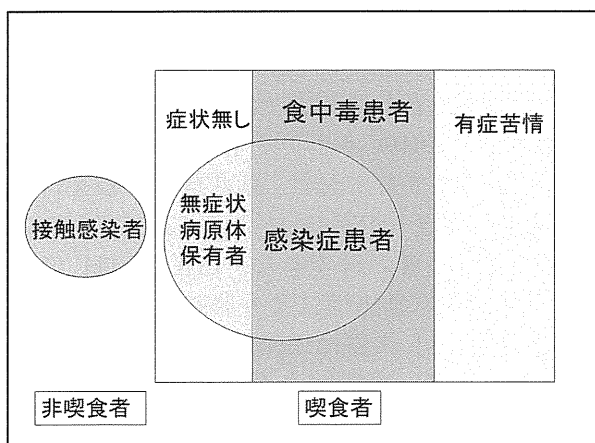
単位:% χ^2 乗検定 $p<0.001$

表 13 EHEC 総数、居住地・保健所管内別人数

	砺波	高岡	富山	県外	合計
砺波店	44	23	0	1	68
高岡店	1	9	0	0	10
山室店	0	0	2	0	2
利用なし	0	2	0	0	2
合計	45	34	2	1	82

無症状病原体保有者は 12 人。全て砺波店利用。居住地は砺波、高岡それぞれ 6 人。利用なしの 2 人は高岡店利用者からの感染。O111 と O157 の重複感染は患者 12 人、無症状病原体保有者 1 人。患者の居住地は砺波 9 人、高岡 2 人、県外 1 人。重複感染無症状病原体保有者の居住地は高岡。

・図 2 食中毒患者と感染症患者の関係



(2) 富山県内店舗が起因した EHEC 感染者

EHEC 患者及び無症状病原体保有者の合計は実人数で 82 人であった。この内、無症状病原体保有者は 12 人であった。高岡厚生センター管内で高岡店利用患者からの二次感染が 2 人に認められた（表 13）。

EHEC/O111 と EHEC/O157 の重複感染は、患者で 12 人、無症状病原体保有者で 1 人であった。食中毒患者と EHEC 感染者の関係を図 2 に示す。

EHEC/O111 に感染していた者は、実人数で 58 人であった。この内、二次感染患者が 2 人、無症状病原体保有者は 6 人であり、EHEC/O111 患者の診断を受けた食中毒患者は 50 人であった（表 14）。患者の潜伏時間の平均値は、84.5 時間、中央値は 74.3 時間であった（表 15）。

症状として特徴的なものは、血便が 28 人（56.0%）に、HUS が 29 人（58.0%）に認められたことであった（表 16）

表 14 EHEC/O111 感染者、居住地別人数

	砺波	高岡	富山	県外	合計
砺波店	32	12	0	1	45
高岡店	1	8	0	0	9
山室店	0	0	2	0	2
利用なし	0	2	0	0	2
合計	33	22	2	1	58

居住地の砺波、高岡、富山は医療圏域名無症状病原体保有者は 6 人。全て砺波店利用。居住地は砺波 4 人、高岡 2 人。利用なしの 2 人は高岡店利用者からの感染。

表 15 EHEC/O111 食中毒患者 50 人の年齢と潜伏時間

	平均	SD	最小	最大	中央
年齢	22.3	14.2	1	70	18.4
潜伏時間	84.5	45.3	10.5	287	74.3

EHEC/O157 に感染していた者は、実人数で 37 人であった。この内、無症状病原体保有者は 7 人であった。患者の潜伏時間の平均値は、91.0 時間、中央値は 75.0 時間であった（表 18）。

症状では、下痢が 27 人（90.0%）に、腹痛が 24 人（80.0%）に認められた。HUS を呈した 7 人は全て EHEC/O111 との重複感染患者であった（表 19）。